Aus dem Hygienischen Institut der Universität Rostock.
Direktor: Prof. v. Wasielewski.

# Beiträge zur Deutung der Ursolempfindlichkeit der Meerschweinchen.

## Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von

Fridgund Jeske
aus Briesen.

1932.

Buchdruckerei Thiele Lippstadt/Westf.

Aus dem Hygienischen Institut der Universität Rostock.
Direktor: Prof. v. Wasielewski.

# Beiträge zur Deutung der Ursolempfindlichkeit der Meerschweinchen.

## Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von

Fridgund Jeske
aus Briesen.

1932.

Buchdruckerei Thiele Lippstadt/Westf.

Referent: Prof. Winkler.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Der 1888 von Erdmann entdeckte Farbstoff Ursol fand schnell Eingang in das Kürschnereigewerbe. Er bewährte sich vor anderen Färbemitteln, da er gestattete, schnell und wohlfeil Pelzimitationen herzustellen.

Das meist gebrauchte Ursol ist der aromatische Aminokörper p. aminophenol. Bei schwacher Oxydation schon durch den Sauerstoff der Luft, in der Technik durch 3%iges $H_2O_2$, geht es in das sehr unbeständige Chinondiimin über. Durch Polymerisation treten 3 Moleküle zusammen, und es bildet sich auf der tierischen Faser die sogen. Brandowski'sche Base. Nach Erdmann ist dies der eigentliche Farbstoff, nach neueren Anschauungen ist er von komplizierterer Struktur. Wegen ihrer einfachen Handhabung wurde die Ursolfärbung bald in verschiedenen Industriezweigen aufgenommen.

Nach kurzer Zeit traten jedoch Gesundheitsschädigungen bei Personen aus dem Erzeuger- und Verbraucherkreise auf, die mit dem Farbstoff, seinem End- oder Zwischenprodukt in Berührung kamen. In der Rauchwarenzurichtung wurden in der Hauptsache diejenigen Arbeiter von Erkrankungen befallen, die mit den frisch gefärbten Pelzen oder der Farblösung zu tun hatten. Aber auch die Heizer in Kürschnereibetrieben werden von der Ursolkrankheit nicht verschont. In seltenen Fällen wird selbst die Frau eines Fellfärbers, wenn der Mann von der Arbeit kommt, von unerträglichen Hustenanfällen befallen.

Nach einer Erhebung von v. Criegern betrug die Erkrankungshäufigkeit infolge von Ursolschädigung bei den im Kürschnereigewerbe Beschäftigten etwa 30%. Diese enorme Morbiditätsziffer mag einerseits dadurch erklärbar sein, daß das Ursol seit dem Zeitpunkt, wo es als eine krankmachende Ursache erkannt worden war, für viele in Kürschnereien vorkommenden Erkrankungen, die z. B. auch durch Gerbsäuren etc. verursacht sein konnten, verantwortlich gemacht wurde. Andererseits mögen damals die Erkrankungsziffern so hoch gewesen sein, weil man, so kurze Zeit nach Einführung des neuen Farbstoffes, seine Gefahren noch nicht kannte und nicht vermeiden konnte. Eine neuere Statistik zählt auch nur eine Erkrankungshäufigkeit von 10%, was zum Teil auf der besseren Vermeidung der Fehlerquellen bei derartigen Zählungen, zum Teil auf der besseren Prophylaxe beruht (Arbeiten mit Gummihandschuhen, Abzüge etc.).

Bei dem Krankheitsbild, das durch Ursol hervorgerufen wird, handelt es sich, wie v. Criegern bereits kurze Zeit nach der Einführung des neuen Farbstoffes berichtete, hauptsächlich um Ekzeme und typisches Asthma bronchiale. Die Erscheinungen können sehr verschieden stark und hartnäckig sein: vom einfachsten Nießreiz beim Riechen des Stoffes über Bronchialkatarrhe zum schwersten Asthma, auf das Emphysem und Dilatatio cordis folgen können. Sie

sind teilweise so leicht, daß der Arbeiter im Betrieb verbleiben kann. Das gelegentliche Vorkommen einer nervösen Komponente bei den Ursolasthmatikern wird von einigen Autoren hervorgehoben (Schmitt, Genkin u. Owtschinski), von anderen werden konstitutionelle oder konditionelle Disposition, hereditäres oder familiäres Auftreten, exsudative Diathese in der Jugend verneint (Curschmann, Gerdon).

Die Erkrankung beginnt erst nach einer „Inkubationszeit". Ihre Dauer schwankt bei schweren Erkrankungsformen (Asthma) zwischen 1/4 bis zu 10 Jahren; bei leichten treten die Symptome sofort, nach einigen Tagen oder erst einige Wochen nach Arbeitsbeginn auf. Es geht aus der Literatur nicht immer hervor, ob die Erkrankung schon bei der erstmaligen Berührung mit dem Stoff eintrat.

Während es sich bei einem Teil der Arbeiter sehr bald entscheidet, ob sie das „Ursol vertragen", sind Fälle bekannt, wo nach jahrelangem, ungestörtem Arbeiten plötzlich regelmäßige Asthmaanfälle auftreten, die durch den geringsten Kontakt mit dem Farbstoff ausgelöst werden. Genkin und Owtschinski berichten von einer Patientin, die 6 Jahre im Pelzgewerbe ungestört tätig war, bei der plötzlich im Anschluß an eine Pneumonie Ursolasthma auftrat. Außer in diesem einen Fall (vielleicht eine Aenderung der Kondition durch die Pneumonie?) beobachteten diese Autoren stets ein Vorausgehen von leichten Erkrankungen z. B. Bronchitis, ehe die Asthmaanfälle zum ersten Male in Erscheinung traten, von anderer Seite (Curschmann) wird aber der plötzliche Beginn hervorgehoben. Bei einer Reihe von Arbeitern besteht „Immunität", eine Gewöhnung an den Farbstoff tritt bei Empfindlichen nicht ein, wie als Erster schon v. Criegern feststellte.

Die Erscheinungen werden bei dem einmal Erkrankten schon beim geringsten Kontakt mit kleinsten Farbstoffmengen ausgelöst. Nach einer Beobachtung von Curschmann und Gerdon ruft der an sich geruch- und geschmacklose Stoff bei Empfindlichen besondere Geruchsempfindungen hervor. Hiermit steht vielleicht die Beobachtung von Erdmann und Vahlen in Zusammenhang, daß mit p. Phenylen vergiftete Tiere die ersten Reizerscheinungen offenbar in der Nase hatten.

Als Hauptgefährdung der Arbeiter betrachten Curschmann und seine Mitarbeiter es, daß der Farbstoff in Staubform von den Fällen abgerieben wird, wobei unerwähnt bleibt, ob nicht auch Fellbestandteile dabei mitabgerieben werden; Schmitt sieht sie in dem Ursolstaub und -gasgehalt der Luft.

Während in der ersten Zeit keine Erkrankungsfälle aus dem Kreise der Verbraucher gemeldet wurden (v. Criegern), mehrten sich späterhin die casuistischen Angaben über Dermatitiden, nicht aber Asthma, nach dem Tragen von Ursolpelzen (Rasch, Somon, Jacobsen, Rosenbaum, Harvey, Adler, Kölsch, Ritter und Karenberg u. a.). Curschmann berichtete einen Fall von „Sensibilisierung" durch Tragen eines

frisch gefärbten Ursolpelzes und „Auslösung" des Anfalles durch experimentelle Arbeiten mit Ursol.

Die Konsumenten werden wahrscheinlich durch billige, schlecht gefärbte Pelze geschädigt, denn verschiedentlich sistieren die Erscheinungen nach Anschaffung eines hochwertigen Pelzes (Buschke und Ollendorf), bei dem der Farbstoff schon fertig gebildet und das schädliche Zwischenprodukt (Chinondiimin) nicht mehr vorhanden ist.

Der Entstehungsmechanismus dieses klinisch eingehend studierten Krankheitsbildes wird sehr verschieden angenommen. Analogien zu Arzneiidiosynkrasien (Wolf-Eißner, Manoiloff etc.), die Tatsache, daß verschiedene chemische Stoffe sich mit dem arteigenen Eiweiß derart kuppeln, daß sie wie körperfremdes wirken können, in Verbindung mit der klinischen Beobachtung, daß die Patienten mehr oder minder lange mit dem Farbstoff in Kontakt waren, ehe es zu den Anfällen kommt, ließen Curschmann und seine Mitarbeiter, neuestens auch Straube, eine anaphylaktische Reaktion als veranlassende Ursache der Ursolerkrankungen annehmen.

R. L. Mayer (1928) erklärte die Ursolschädigungen im Sinne einer Hautüberempfindlichkeit gegen Chinonkörper. Solche Stoffe, die zu Chinon umgebaut werden können, kämen vor im Ursol, Pellidol, Azodermin, Methylorange u. ä. und gefährdeten die Berufe der Fellfärber, Kürschner, Photographen etc. Er sagt: „In der Haut aller Menschen, wie z. T. bereits Wurstler gezeigt hat, werden aromatische Aminophenole zu Chinoniminen und Diiminen oxydiert. Gegen diese Körper, also die Oxydationsprodukte, sind manche Menschen besonders empfindlich". „Da jedoch die entstehenden Chinonkörper sehr leicht mit gewissen Eiweißkörpern zu merichinoiden Verbindungen zusammentreten, wie auch an der sehr schnell eintretenden Dunkelfärbung der Haut zu ersehen ist... erscheint mir die Annahme berechtigt, daß das die Ueberempfindlichkeit auslösende Antigen nicht der Chinonkörper selbst, sondern ein dem Chinonhydron entsprechender z. B. Chinonimineiweißkomplex ist".

Im auffallenden Gegensatz zu diesen Anschauungen über die Wirkungsweise des Ursols bezw. des Chinons steht die von R. White. Die Ueberempfindlichkeit in diesem Zusammenhang wird von ihm abgelehnt, und die Erscheinungen werden durch eine Reizwirkung, die sich bis auf die glatte Muskulatur der Bronchien erstreckte, erklärt. Er steht somit der Ansicht v. Criegerns nahe, der eine Vergiftung mit Chinondiimin annahm und drei Formen der Entzündung feststellte: 1. der Haut, 2. der oberen, 3. der tieferen Luftwege. Eine reine Oberflächenwirkung glaubte er ausschließen zu können, zumal er unter den 40 beobachteten Fällen nur einen mit Coniunctivitis sah.

Diese Anschauungen und Theorien wurden von verschiedenster Seite durch eingehendste Versuche zu erklären und beweisen versucht. Zu diesen Experimenten wurden die Pelzhaare, oxydierte

Ursollösung, wie auch Chinondiimin verwandt, in dem Bestreben, die natürlichen Verhältnisse genau nachzuahmen.

Als Erste stellten Dubois und Vignon (1888) als eigenartige Symptome der p. Phenylenvergiftung nach intravenöser Einverleibung bei Tieren Exopthalmus, auf Kopf und Hals beschränktes Oedem des subkutanen Gewebes, starke Zungenschwellung und cerebrale wie komatöse Erscheinungen fest.

Von Puppe wie auch von Kobert wurden diese Angaben bestätigt und dahin ergänzt, daß nach subkutaner Injektion kleiner Dosen diese Symptome fortfielen und nur der Augenbefund bestehen bliebe. Erdmann und Vahlen gingen weiter, indem sie untersuchten, in welcher Form das p. Phenylendiamin die Vergiftungserscheinungen hervorriefen. Sie stellten bei Hunden, denen sie völlig farbloses, selbst gereinigtes p. Phenylendiamin durch Schlundsonde gaben, heftige Entzündungen der Schleimhäute sowie Krampfanfälle fest. Tiere, die mit frisch dargestelltem, intensiv gefärbten Chinondiiminchlorhydrat behandelt waren, zeigten eine schwere Veränderung der Magenschleimhaut. Intravenöse und subkutane Applikationen wurden reaktionslos vertragen. — Erdmann und Vahlen folgerten aus ihren Versuchen, daß das p. Phenylendiamin ein Nervengift, das Chinondiimin ein Haut- und Schleimhautgift wäre, das sich nach Einführung von p. Phenylendiamin auf der Haut und Schleimhaut, in die es ausgeschieden werden, bildete und dort giftig und reizend wirkte.

R. Meißner bestätigte die toxische Wirkung nach der Darreichung sehr hoher, industriell bedeutungsloser Dosen per os von schwach alkalischem Chinondiimin. Auch er sah Oedeme an Hals und Zunge sowie komatöse und zerebrale Erscheinungen. Wurden kurz nach der p. Phenylendiamindarreichung reduzierende Agentien intravenös gegeben, so wurde die Vergiftung nicht beeinflußt, oxydierende beschleunigten den Tod, hemmten aber die Oedembildung etwas.

Gerdon (1920) unternahm als Erster Anaphylaxieversuche. Er kam dabei zu folgenden Ergebnissen: I. Vorversuche: a) auf intravenöse Injektionen in so kleinen Mengen, wie sie Erdmann und Vahlen überhaupt nicht verwandten, traten Niesen, Abwischen der Schnauze, Temperaturerniedrigung um 1 Grad, Erholung nach 1½ Std. auf.

b) auf subkutane Injektionen des „Endproduktes", worunter er eine wäßrige Aufschwemmung des pulverisierten Filterrückstandes der oxydierten Ursollösung verstand, keine weitere Folgen als spätere Abszeßbildung.

c) intraperitoneale Injektionen des Serums von Ursolkranken Patienten wirkten bedeutend toxischer als Normalserum, in dem es zu Temperaturerniedrigung von 2—2,6° kam, zum Teil mit schwerem Schock.

II. Hauptversuche: passive Anaphylaxieversuche:

a) Nach iv. Reinjektionen von Chinondiimin bei passiv mit Ursol-Krankenserum vorbehandelten Meerschweinchen glaubte er in einem

Fall sicher, in einem anderen hielt er es für wahrscheinlich im Sinne einer Anaphylaxie verwendbare Symptome wie Atemnot und Krämpfe beobachtet zu haben. Ein Tier reagierte bei der Chinondiimin-Injektion 4 Tage nach der Serumgabe mit stärkerer, auffallend schwankender Temperaturerniedrigung und Atemnot, es starb nach 22 Std. Die Lunge zeigte aber nicht hochgradige Schwellung und Starrheit, wie es Biedl und Kraus zuerst bei der Serumanaphylaxie beobachteten, sondern war nur „nicht gänzlich kollabiert", und die Alveolen waren „überall lufthaltig". Als Beweis für anaphylaktischen Schock dürfte man aber die wohl typischen aber nicht spezifischen Erscheinungen nicht ansprechen.
b) Subkutane Reinjektionen führten bei vorbehandelten Tieren zu Temperaturschwankungen von 2,7° (Kontrolle 0,5) und anschließend rascher Erholung. Die klinischen Symptome waren häufige Kotentleerungen, Unruhe, Kaubewegungen, Nasenreiben.
c) Einatmung frischen Fellstaubes führte zwar kaum zu einer Temperaturerniedrigung (nur einmal erheblicher) dafür aber in 2 von 3 Fällen in 4—5 Tagen zum Tode unter als Anaphylaxie deutbaren Erscheinungen und pathologisch-anatomischen Befunden.

Versuche über Erreichung einer aktiven Anaphylaxie bei Meerschweinchen gegen Chinondiimin ergaben vielleicht eine Steigerung der Empfindlichkeit bei einer zweiten Injektion nach 17 und 15 Tagen, während wiederholte Injektionen des „Endproduktes" zu keinerlei Ergebnissen führte. Gerdon folgerte aus seinen Versuchen, daß es möglich wäre, eine Anaphylaxie gegen Ursol passiv auf das Meerschweinchen zu übertragen, und daß es ferner sehr wahrscheinlich gelungen wäre, aktiv eine solche hervorzurufen.

Ausgehend von der Annahme, daß das Ursolasthma anaphylaktischer Natur wäre, kam Mehl zu etwas anderen Ergebnissen. Zwar führten intravenöse Reinjektionen (aktiver Versuch) unter Anaphylaxie ähnlichen Erscheinungen in einem Fall zum Tode in 80 Minuten, auch intravenöse Reinjektionen nach subkutaner Vorbehandlung riefen ähnliche Symptome hervor. Aber jede andere Einverleibung des Cchinondiimins versagte, auch die Inhalation, die bei Gerdon zu anaphylaktischen Erscheinungen geführt hatte. Calciuminjektion 1—1½ Std. vor der Reinjektion (iv.) unterdrückte jeden Anfall, auch die Temperaturerniedrigung fast ganz, die sonst auch bei nicht sensibilisierten Tieren zu beobachten war. Es wurde durch diese Behandlung gewissermaßen mehr als der Schock unterdrückt, nämlich auch die normal toxischen (?) Erscheinungen des Chinondiimins, wie es bereits Meißner mit Atropingaben gelungen war. Mehl wie auch Gerdon ist es nicht gelungen, die Erscheinungen so zu steigern, daß nach intravenöser Reinjektion ein akut letaler Schock auftrat, womit allein die Anaphylaxienatur der Krankheit sicher zu beweisen ist.

Jedoch R. L. Mayer berichtete über einen gelungenen derartigen Versuch bei einem passiv vorbehandelten Tier. Nach einer intracardialen Injektion zeigte ein Tier einen fünf Minuten dauernden, nicht näher beschriebenen Schock. Bemerkenswert dabei ist,

daß es sich auch nur um einen passiven Versuch handelte, und daß das Versuchs- wie das Kontrolltier nach halbstündlichem Wohlbefinden unter dem Zeichen der „Chinonvergiftung" zugrunde ging.

Bieberstein, der bei seiner Arbeit von den Mitteilungen Curschmanns ausging, stellte Experimente auf lokale, passive Ueberempfindlichkeit nach der Methode von Prausnitz und Küster an. Während die Reaktionen mit einigen anderen Ueberempfindlichkeitsseren positive oder einigermaßen eindeutige Resultate ergaben, war dies gerade bei der Versuchsanordnung mit Ursolkrankenserum nicht der Fall.

Wie bereits erwähnt, lehnte R. White Anaphylaxie als Erklärung für das Zustandekommen der Ursolerkrankungen ab. Er demonstrierte seine Anschauung an Hand von Versuchen, bei denen er sich und einer anderen Versuchsperson verschiedene für die Schädigung evtl. verantwortlich zu machende Substanzen auf die Haut brachte. Sowohl gepulvertes p. Phenylendiamin als auch Chinon als auch Pelzhaare, wurden sie alle 12 Std. angefeuchtet, riefen bei ihm nach 3 Tagen, bei anderen Versuchspersonen nach 36 Std. heftige lokale Reizerscheinungen hervor. Lediglich letztere machte er für die Erkrankungen verantwortlich.

Diese Uebersicht zeigt, daß man von einer einheitlichen und überzeugenden patho-biologischen Beurteilung der Ursolerkrankungen noch weit entfernt ist. Selbst wenn es sich bei den menschlichen Erkrankungen nur um Reizerscheinungen eines giftig wirkenden Stoffes handelt, entsprechend den Anschauungen von v. Criegern und White, so ist der Grund der Reizempfindlichkeit das nächste Problem.

Die Entscheidung, worum es sich bei der Ursolempfindlichkeit handelt, ist gewerbehygienisch wie therapeutisch wichtig. Sie ist dadurch erschwert, daß den Ausdrücken „Allergie", „Anaphylaxie", „spezifische Ueberempfindlichkeit", „Serumkrankheit", „Idiosynkrasie" keine exakten oder auch nur als befriedigendes Provisorium anerkannten Definitionen entsprechen. Hierzu fehlt es z. T. noch an einer genügend vertieften Einsicht in das Wesen der Prozesse. Will man aber diese Ausdrücke gebrauchen, ohne sie zu mißbrauchen oder mißverstanden zu werden, so muß man das, was man mit ihnen bezeichnet, zu umgrenzen versuchen. Derartige Begrenzungen fehlen in den bisherigen Ursolarbeiten.

Am umfassendsten ist der Begriff Ueberempfindlichkeit, mit dem seit v. Behring jede gesteigerte Reaktionsfähigkeit bezeichnet wird. Und zwar schied v. Behring die (angeborene) idiopathische Disposition, zu der die Fälle von Idiosyncrasie zählten, von Diathese und Ueberempfindlichkeit gegen normaler Weise unschädliche Stoffe verschiedener Art. Daß der Zustand sich in einer sehr schädlichen Reaktion äußern müsse, liegt nicht in dem Begriff. Namentlich von klinischer Seite wird häufig hierfür das Wort Allergie (Pirquet) verwendet, das Pirquet ursprünglich als Bezeichnung für Zustandsänderung besonderer Art (veränderte Reaktionsfähigkeit nach Ueberstehen einer Krankheit oder Vorbehandlung mit

körperfremder Substanz und Coca anstelle von Idiosyncrasie gebrauchte. 1925 hat Doerr versucht, einen neuen restringierten Allergiebegriff einzuführen, weil der alte sich immer mehr verflachte und immer verwaschener wurde und als dessen Merkmale angegeben: 1. die Spezifität, 2. die Abweichung von der Norm, 3. die Unabhängigkeit der Symptome von der Beschaffenheit des sie auslösenden Stoffes, 4. der Nachweis besonderer spezifischer Gegenstoffe.

Zwei Arten von Ueberempfindlichkeit lassen sich mehr oder minder scharf von einander trennen. Das ist die im Tierversuch gefundene und die in ihm auch weitgehend experimentell erforschte Anaphylaxie (Richet) und die seit dem Altertum bekannte, aber erst in letzter Zeit wieder besonders klinisch studierte Idiosynkrasie. Zwischen und neben ihnen gibt es noch andere Erscheinungen, die man zur Zeit nicht einordnen kann.

Von einer anaphylaktischen Ueberempfindlichkeit ist dann zu sprechen, wenn die Veränderung des Körpers erst nach einer gewissen Inkubationszeit eintritt, die (aktive) Sensibilisierung nur durch eine einzige Injektion (Vorbehandlung), der Effekt nur durch artfremde Eweißkörper hervorgerufen wird, und die Reaktion spezifisch ist, d. h., daß das sensibilisierende und das den anaphylaktischen Schock auslösende Eiweiß das gleiche sein muß. Diese Ueberempfindlichkeit muß passiv mit dem Serum sensibilisierter Tiere übertragbar sein, sie tritt aber auch dann erst nach einer Latenzperiode auf. Geeignete Antigendosen verhindern den Eintritt des Schocks (R. Otto). Den Erscheinungen liegt die Bildung eines anaphylaktischen Reaktionskörpers und eine Antigen-Antikörper-Reaktion zu Grunde. Sie sind im allgemeinen bei Meerschweinchen beobachtet, nicht alle Tierarten haben die anaphylaktische Reaktivität. Coca hält ihr Vorkommen beim Menschen für unbewiesen. Nach Doerr ist das Meerschweinchen nur das Tier, bei dem sich die Erscheinungen am leichtesten hervorrufen lassen, sie sind aber auch bei Kaninchen, Hunden, am Menschen etc. auszulösen. Die Franzosen trennen menschliche und tierische Anaphylaxie als etwas Verschiedenes.

Nach Doerr versteht man unter Idiosynkrasie hingegen einen unter natürlichen Lebensbedingungen auftretenden abnormen Zustand gesteigerter und qualitativ geänderter Reaktivität, der nach Einverleibung bestimmter Stoffe („auslösende Substanzen") in Form besonderer krankhafter Erscheinungen („der idiosynkrasischen Reaktion") manifest wird. Von der chemischen Beschaffenheit und von der physiologischen Wirkungsweise der auslösenden Substanzen ist der klinische Typus vollkommen unabhängig. Die Idiosynkrasie hängt von der Stärke der (angeborenen) Disposition und Exposition des Individuums ab. Das Schockorgan ist von vornherein determiniert.

Unter Berücksichtigung dieser nach neuesten Anschauungen zusammengestellten Definitionen kommt man bei der Kritik der geschilderten Versuche zu andersartigen Ansichten als denen von den Autoren mitgeteilten, und die Fragen: kann man mit Ursol überhaupt

Tiere anaphylaktisch machen und sind die Erscheinungen bei den menschlichen Ursolerkrankungen als anaphylaktisch deutbar?, erweisen sich als noch unbeantwortet.

Ein anaphylaktischer Schock im Tierexperiment (aktive Anordnung) wird von Curschmann, Gerdon und Mehl mitgeteilt. Aber ein Exitus im akuten Schock, das Standardexperiment der Anaphylaxieforschung wurde in keinem Fall beobachtet. Im Höchstfall gehört der von Mehl mitgeteilte Fall (Exitus nach 80 Min. post iv. Injektion) hierher. Die von den Autoren angeführten Symptome (Atemnot, Kot- und Urinentleerung, stärkere Temperaturerniedrigung als das Kontrolltier) sind keinesfalls Beweis, umsoweniger, als sie nur selten auftreten, K. Meyer wie Bock die Angaben nicht bestätigen konnten.

Berücksichtigt man, daß bei vielen Ursolkranken eine voraufgegangene Sensibilisierung nicht nachgewiesen und weder im Experiment noch in der Klinik je eine Phase der Desensibilisierung gesehen wurde, wie sie aber stets nach einem stattgehabten anaphylaktischen Schock auftritt, verliert die Annahme einer Anaphylaxie an Wahrscheinlichkeit, und nimmt man die exakten Definitionen von Doerr an, so kommt die Erklärung Anaphylaxie überhaupt nicht in Frage. Es würde also in den bisher gefundenen Erklärungen für das Zustandekommen der Ursolwirkung die von Erdmann und White bleiben, die eine Bestätigung der ersteren darstellt, oder aber es handelt sich um eine Idiosynkrasie. Vielleicht liegt aber den Krankheitsbildern auch zweierlei zu Grunde wie bei dem Quecksilberausschlage: einmal eine echte Reizwirkung, das andere Mal nur eine Giftwirkung.

Angeregt durch die z. T. widersprechenden Anschauungen über die Pathogenese der Ursolerkrankungen sowie durch die Begutachtung eines Falles von Ursolexem durch das hiesige Hygienische Institut, wurde im Folgenden versucht, einen experimentellen Beitrag zur Klärung der Ursolfrage zu geben:

A. Anaphylaxieversuche.
- I. a) aktive
  - b) passive
  - c) Prüfung auf das Vorhandensein von Antikörpern in der Haut.
- II. Heterogenisierung des Eigeneiweißes.

B. Sensibilisierungsversuche.
- I. der Haut
- II. der Schleimhaut
  - a) Bindehäute
  - b) Nasen-Rachenschleimhaut
- III. Nachprüfung durch
  - a) Inhalation
  - b) intrakutane Injektion

A Ia. Injektionslösung:
0,5 p. Phenylendiamin in 10,0 Wasser (aqu. dest.) erwärmen, Zusatz von 10,0 $H_2O_2$ Lösung jedesmal frisch hergestellt.

Mee 734.
1. Tag: Temperatur 38,1
Inj. 0,5 Ursollösung subk.
Temp. 37,8
Temp. n. einer Std. 38,3
18. Tag: Temp. 36,7
Inj. 0,5 Ursollösung subk.
Temp. nach 10 Min. 36,7
kurz nach der Inj. Nasenreiben, Jucken. Sonst ist das Tier völlig munter.
nach 30 Min. Zustand o. B.

Mee 732.
1. Tag: Temp. 38,0
Inj. 0,5 Ursollösung subk.
Temp. 37,8
18. Tag: Temp. 38,6
Inj. 0,5 Ursollösung iv.
Temp. nach 10 Min. 36,4.
gesträubtes Fell, Urin- u. Kotentleerungen.
Temp. nach 15 Min. 36,8
Temp. nach 55 Min. 38,0.

Mee 744.
1. Tag: Temp. 37,5
Inj. 0,5 Ursollösung iv.
Temp. nach 30 Min. unter 35,0
Temp. nach 90 Min. 36,5
Das Tier hat anfangs etwas apathisch dagesessen, ist aber jetzt wieder völlig o. B.
18. Tag: Temp. 37,1
Inj. 0,2 Ursollösung iv.
Temp. nach 10 Min. 35,5
Jucken, Kot- und Urinentleerungen, gesträubtes Fell.
Temp. nach 45 Min. 36,4.
Temp. nach 70 Min. 36,9
Zustand o. B.

Mee 736.
1. Tag: Temp. 37,6
Inj. 0,5 Ursollösung intrakardial
Temp. nach 15 Min. unter 35,0
Nasenreiben, Jucken, Kot- und Urinentleerung.
Temp. nach 65 Min. 36,6
Zustand o. B.
18. Tag: Temp. 37,6
Inj. 0,5 Ursollösung iv.
Kot- und Urinentleerungen, Jucken, Niesen, gesträubtes Fell.

Temp. nach 27 Min. unter 35,0
Krampfartige Sprünge, Jucken, elender Zustand.
Temp. nach 60 Min. 35,8
Temp. nach 90 Min. 36,1
Temp. nach 3 Std. 36,5 Zustand o. B.

23. Tag: plötzlich Exitus.
Sektion ergibt nichts als Anhaltspunkt für die Todesursache, insbesondere nicht Lungenblähung oder eine abnorme Hyperämie der Lunge.

Subkutane Erstinjektionen werden ohne Reaktion vertragen. Dagegen treten nach intravenöser und intrakardialer erstmaliger Einspritzung außer Temperatursenkung Symptome auf, wie sie bei Anaphylaxie neben den typischen Krämpfen zu beobachten sind, die aber hier nur auf eine toxische Wirkung bezogen werden können (siehe auch Tier 737). Bei den Reinjektionen konnten sicher anaphylaktische Kriterien oder wenigstens eine Steigerung der Erscheinungen gegenüber denen nach Erstinjektionen nicht hervorgerufen und Gerdons Beobachtungen nicht bestätigt werden. Lediglich bei Tier 736 könnte man zumindest an einen protrahierten Schock denken. Dazu paßt aber weder, daß das Tier plötzlich am 5. Tage post reinjektionen zum Exitus kam, noch der völlig unspezifische pathologische Befund. Möglicherweise war dieses Tier empfindlicher als die anderen gegen das Ursol, zumal es auch auf die Erstinjektion bereits weit stärker reagiert hatte.

b.) Mee 729.

1. Tag: Temp. 38,4
Inj. 1,0 Krankenserum ip.
Temp. nach 10 Min. 37,8

5. Tag: Temp. 38,4
Inj. 0,5 Ursollösung subk.
Temp. nach 15 Min. 37,7
kein Nasenreiben oder Kot- und Urinentleerungen
Zustand o. B.

Mee 728

1. Tag: Temp. 38,3
Inj. 1,0 Krankenserum ip.
Temp. nach 10 Min. 37,8

5. Tag: Temp. 38,4
Inj. 0,4 Ursollösung intrakardial
Temp. nach 20 Min. 36,9
Nasenreiben, Kot- und Urinentleerungen
nach 65 Minuten Zustand o. B.
Temp. nach 80 Min. 36,9.

Mee 737 (Kontrolle)

1. Tag: Temp. 37,4
Inj. 0,5 Ursollösung intrakardial
Das Tier ist sofort außerordentlich elend, liegt regungslos am Boden, hat die Beine von sich gestreckt, reagiert

nicht auf äußere Reize, nach 20 Min. beginnt es sich ein wenig zu erholen, Nasenreiben, Niesen, gesträubtes Fell. Temp. nach 30 Min. unter 35,0
Nasenreiben, Niesen, noch recht elender Zustand nach 3 Std. ist es recht munter, nahezu o. B.
bis auf eine Tachycardie.

5. Tag: Exitus.
Sektion: Lunge kollabiert, etwas gestaut, blutreich. Herz: Vorhöfe sark gefüllt.

Das hierzu verwendete Ursolkrankenserum stammte von dem oben erwähnten Gutachtenfall.

Eine toxische Wirkung der Krankenserumgabe, wie auch stärkere Temperaturerniedrigung nach derselben im Gegensatz zu der Injektion von normalem Serum, wie sie Gerdon sah, konnte nicht beobachtet werden. Die nach intrakardialer Reinjektion aufgetretenen Symptome wie Temperaturerniedrigung von 1,5 Grad, Nasenreiben, Kaubewegungen, Kot- und Urinentleerungen waren keineswegs stärker ausgeprägt als bei dem unvorbehandelten Kontrolltier 737. Im Gegenteil, letzteres reagierte sogar schockartig auf die erste intracardiale Injektion. Etwas Aehnliches beobachtete anscheinend Mayer bei einem passiven Versuch. Man darf aber daraus nicht auf Bestehen einer Anaphylaxie schließen, denn es scheint möglich, daß eine Intrakardiale Injektion von Ursol gelegentlich Schocksymptome auslöst.

Es ist also weder im aktiven noch im passiven Versuch gelungen, eine Anaphylaxie der Meerschweinchen gegen Ursol hervorzurufen, wie dies bereits auch K. Meyer wie Bloch mitteilen. Diese Versuchsergebnisse stehen somit im Gegensatz zu denen von Gerdon und Mehl. Eine Erklärung für diese läßt sich so ohne weiteres nicht geben. Außer an Unterschieden in den Rassen der Tiere ist hierbei an Einflüsse der Jahreszeit, der Futterat der Tiere zu denken. Auf Abhängigkeit der Sensibilisierung durch derartige Faktoren wies kürzlich Sulzberger hin.

c) Kommt somit unseres Erachtens eine Deutung der Erscheinungen der Ursolkrankheit als anaphylaktische nicht in Frage, so sollte doch noch eins, nämlich das Vorhandensein von Antikörpern geprüft werden, das sich bei der Anaphylaxie immer, bei Idiosynkrasie wenigstens meistens nachweisen läßt.

Da uns Ursolkranke nicht zur Verfügung standen, wurden Meerschweinchen verwendet. Es wurden bei 3 gesunden Tieren in einem Bereich von 3-Mk.-Stück-Größe 4 Quaddeln mit je 0,1 ccm Serum eines offenbar ursolempfindlichen Tieres (Mee 854) gesetzt. Am folgenden Tage wurde in der Mitte zwischen den Injektionsstellen 0,2 ccm frisch bereiteter Ursollösung intracutan injiziert. Es erfolgten keinerlei besondere Erscheinungen, wie sie sonst beim Bestehen einer Empfindlichkeit nach derartigen Injektionen auftreten. Mit diesen Versuchen, die denen von Prausnitz und Küster entsprechen, gelang also der Nachweis von allergischen Reaginen nicht. Bisher ist freilich die Zuverlässigkeit dieses Kriteriums auch nicht

sicher, da Reagine offenbar bei cellulärer Ueberempfindlichkeit nicht immer, vielleicht sogar selten im Serum vorhanden sind, wie die Versuche von Blumenthal und Jaffe zeigten, dem die Uebertragung einer Quecksilberallergie nur bei einer von fünf allergischen Personen gelang.

II. Neuere Anaphylaxieforschungen befassen sich mit der Ueberempfindlichkeit gegen chemisch definierte Stoffe, die in Verbindung mit Serumproteinen antigene Eigenschaften erwerben können (Obermeyer, Pick, Landsteiner, Klopstock und Selter). Der Erfolg eines solchen Experimentes war an die Verwendung eines Serumproteins gebunden, das auch allein imstande ist, Anaphylaxie zu erzeugen. Durch eingehende Versuche (desensibilisierende Inj. des Proteins) wurde ausgeschlossen, daß der Schock auch ohne Zusatz des zur Sensibilisierung mitbenutzten Stoffes auslösbar war. Besonders hervorzuheben ist, daß es auch gelang, mit arteigenem, also nicht antigenen, Serum, Meerschweinchen in dieser Weise zu „anaphylaktisieren".

Derartige Versuche hatte bereits K. Meyer unternommen, indem er artfremdes Serum (von Menschen und Schweinen) verwandte, und mit Ursol mischte. Er hatte jedoch keinen Erfolg. Im folgenden wird über Versuche mit arteigenem Serum und Ursol, in vitro gemischt berichtet.

II. Injektionslösung: 0,5 Ursol in 10,0 aqu. dest.
+ 10,0 $H_2O_2$.

Diese Ursollösung wurde zu gleichen Teilen mit arteigenem Serum gemischt.

Mee 741.

1. Tag: Temp. 38,2.
Inj. 1,0 Ursollösung + Serum ip.
Temp. nach 10 Min. 37,9.

27. Tag: Temp. 35,5
Inj. 0,5 Ursollösung + Serum ip.
elender, kraftloser Zustand.
Temp. nach 75 Min. noch unter 35,0
Niesen, Nasenreiben.
nach 4 Std. krampfartige Sprünge im Käfig
nach 11 Std. Exitus ohne vorherige Erholung.
Sektion: uncharakteristisch, keine Lungenblähung.

Mee 740.

Die gleiche Injektion nur 24 Std. bei Zimmertemperatur aufbewahrt.

1. Tag: Temp. 37,0
Inj. 1,0 Ursollösung + Serum ip.
Temp. nach 10 Min. 35,8.
Temp nach 25 Min. 36,7

27. Tag: Temp. 37,1
Inj. 0,5 Ursollösung + Serum iv.
Temp. nach 10 Min. unter 35,0

Temp. nach 65 Min. 36,9
Zustand o. B.

Der Exitus des Tieres 741 nach 11 Std. kann als eine protahierte Schockreaktion nicht angesprochen werden. Nach Doerr ist eine solche stets nach 2 Std. beendet entweder durch Exitus oder durch Erholung, so daß man im Zweifel sein muß, ob hier eine Anaphylaxie vorlag. Auffallend war die bereits vor Versuchsbeginn niedrige Temperatur. Tier 740 vertrug die Reaktion nahezu symptomlos.

Also auch durch Mischung von Ursol und arteigenem Serum in vitro ist es nicht gelungen, Meerschweinchen zu anaphylaktisieren. Einen ähnlichen Mißerfolg hatte bereits K. Meyer bei der Mischung mit artfremdem Serum.

Auf Grund der eingangs gegebenen theoretischen Erörterungen und der experimentellen Mißerfolge ist die Anaphylaxie als erklärende Ursache der Ursolerkrankungen nur schwer vorstellbar. Die anamnestische Feststellung, daß den Ursolerkrankungen eine verschieden lange Inkubationszeit vorausgeht, ließe evtl. eine Sensibilisierung durch häufige kleine Ursoldosen denkbar erscheinen. Als Aufnahmeorgane kämen Haut und Schleimhäute in Frage, zumal an ihnen sich die Krankheitserscheinungen stets lokalisieren.

## B. Sensibilisierungsversuche.

I. An sieben aufeinanderfolgenden Tagen erhielt Mee 668 je 0,2 Ursollösung unter die Haut gespritzt. Krankhafte Störungen wie Temperatursenkung, Niesen etc. traten im Anschluß daran wie auch sonst nach subkutaner Injektion, nicht auf. Nach 24 tägiger „Inkubationszeit" wurde eine intrakutane Prüfung auf Ursolempfindlichkeit vorgenommen.

Zu diesem Zweck wurde der Rücken des Tieres am Tage vorher sorgfältig enthaart und an 4 verschiedenen Stellen die oxydierte Ursollösung in den Verdünnungen 1 : 0, 1 : 10, 1 : 100 und 1 : 1000 intradermal injiziert. Ein unvorbehandeltes Tier zeigte an den Injektionsstellen außer einer leichten Schwärzung keinen Befund. Bei dem sensibilisierten Tiere waren an den Stichstellen deutliche Rötung und Schwellung zu sehen, die 24 bis 48 Std. anhielten. Der Konzentration entsprechend war die Reaktion nicht abgestuft. Das mag daran liegen, daß es schwierig ist, jedesmal die gleichen Hautschichten zu treffen. Andererseits läßt bekanntlich die Stärke der Erscheinungen auf intrakutane Tests auch klinisch keine sicheren Schlüsse zu.

IIa) Sensibilisierung der Bindehäute.

Von den Verdünnungen 1 : 10, 1 : 50, 1 : 100, 1 : 500, der oxydierten Ursollösung wurde 2 Tieren 15 Tage hindurch täglich je ein Tropfen in ein Auge getan, in das gleiche Auge, stets die gleiche Konzentration. Bei der Prüfung in der gleichen Weise nach 7 Wochen war ein auffälliger Befund nicht zu erheben. Insbesondere waren an der Cornea keine Trübungen oder sonstige Reizerscheinun-

gen aufgetreten, wie sie häufig post injectionem zu beobachten waren. Die intakte Hornhaut resorbierte anscheinend das Ursol nicht.

IIb) Sensibilisierung durch fortgesetzte Inhalation.

Bei der Anordnung der Inhalationsversuche galt es, die natürlichen Verhältnisse nachzuahmen, also einen gewissen Ursolgehalt in der Luft (Schmitt) zu schaffen. Zu diesem Zweck kamen die Tiere in ein Glasgefäß, das ringsherum mit ursolgetränktem Fließpapier ausgelegt war und viertelstündlich neu befeuchtet wurde. Ueber diese oben nicht geschlossenen Käfige wurde ein Tuch gedeckt, damit zwar genügend Atemluft ersetzt, der Luftaustausch aber gemindert werden konnte. Durch einen oberen, vom Fließpapier nicht bedeckten Rand waren die Tiere ständig zu beobachten. Die Farblösung zur Tränkung des Fließpapiers entsprach genau der in der Technik verwendeten: 10 gr. Ursol auf 1 Liter Wasser + 200 ccm $H_2O_2$.

In den in dieser Art vorbereiteten Glasgefäßen saßen die Tiere 747 und 746 14 Tage hindurch je eine Stunde. Während der Inhalation niesten die Tiere häufig, rieben sich die Nase, setzten Kot und Urin ab. Schwerere Symptome traten nicht auf, insbesondere kein Temperaturabfall, wie Gerdon es bei ähnlichen Versuchen beobachtete. Bei einer nach weiteren 14 Tagen vorgenommenen intrakutanen Prüfung war vielleicht eine geringe Steigerung der Hautempfindlichkeit der Tiere gegen das Ursol zu beobachten.

Eine Wiederholung des Versuches hatte etwas andere Ergebnisse. Die Tiere (853—855) inhalierten an 6 aufeinander folgenden Tagen täglich 2 Std. Dann folgte eine versuchsfreie Woche und auf diese wieder 6 Tage mit täglich 2-stündiger Inhalation. 2 von den 3 Tieren zeigten gleich geringe Symptome wie die Tiere 746/7. Tier 854 dagegen reagierte von der 2. Versuchswoche regelmäßig mit stärkster Atemnot, so daß es stets nach einer halben Stunde aus dem Käfig herausgenommen werden mußte. Die Temperatur blieb auch hier normal. Die nach weiteren 14 Tagen vorgenommene intrakutane Prüfung rief keine stärkere Quaddelbildung hervor, auch nicht bei dem offenbar ursolempfindlichen Tier 854.

Die Empfindlichkeit des Tieres 854 blieb auch nach der intrakutanen Prüfung fortbestehen. Es wurde also dadurch nicht desensibilisiert. Am 7. und 9. Tag nach derselben reagierte es bei erneuter Inhalation wiederum mit starken Atembeschwerden, an denen es akut einging. Die Sektion zeigte eine stark geblähte lufthaltige Lunge und das Herz voller Blut.

Ein Versuch nach Küster mit dem Serum des Tieres 854 war ergebnislos verlaufen. (Versuch A I c S. ).

III. Sämtliche Tiere, die bereits verschieden oft im Versuch gewesen waren, wurden noch einmal auf ihre Empfindlichkeit gegen Ursol, zum Teil durch Inhalation, zum Teil durch intrakutane Tests geprüft. Bei allen Tieren, außer bei denen, die nur eine einmalige intrakutane Injektion erhalten hatten (Kontrolltiere), trat nach intrakutaner Prüfung eine leicht gesteigerte Reaktion gegenüber unvorbehandelten Tieren ein. Während einer 1stündigen Inhalation ver-

hielten sich alle Tiere normal. Es waren lediglich die bekannten Reizerscheinungen von der Nasenschleimhaut zu beobachten, Symptome von Atemnot aber in keinem Fall.

## Zusammenfassung.

1.) Eine Anaphylaxie der Meerschweinchen gegen Ursol hervorzurufen, ist nicht gelungen
a) im aktiven,
b) im passiven Versuch
c) nach Heterogenisierung des Eigeneiweißes.

Das Ursol verhält sich somit wie zahlreiche andere Stoffe, die als auslösende Ursache bei Idiosynkrasien festgestellt wurden, nicht aber im Tierexperiment Anaphylaxie im eigentlichen Sinne hervorrufen.

Die in früheren Versuchen von G e r d o n und M e h l beobachteten Krankheitserscheinungen sind nicht eindeutig und zwingen nicht zu dem Schluß, daß die Ursol-„Vergiftung" des Meerschweinchen anaphylaktischer Natur sei.

2.) Das Ursol ruft nach intravenöser, intrakardialer Injektion, wie auch nach Inhalationen Reizerscheinungen von Haut und Schleimhäuten hervor (Niesen, Nasenreiben, Jucken).

Von 3 Meerschweinchen war eines offenbar ursolempfindlich: bei Inhalationen bekam es schon 14 Tage nach seiner ersten Ursoleinatmung schwerste Atemnot, an der es einging. Hautüberempfindlichkeit bestand nicht. Eine Desensibilisierung durch intrakutane Injektion trat nicht ein.

3.) Es s c h e i n t gelungen zu sein, in einigen Versuchen die an sich geringe Reaktion der Meerschweinchen gegen Ursol durch wiederholte Zufuhr kleiner Ursoldosen derart zu steigern, daß sie nach intrakutanen Injektionen stärker reagieren als ein unvorbehandeltes Tier.

4.) Die Coninctivalschleimhaut der Meerschweinchen ließ sich gegen Ursol nicht sensibilisieren.

5.) Die durch das Ursol hervorgerufenen Erscheinungen lassen sich erklären durch
a) Reizwirkung
b) Vergiftung, evtl. auch Zusammenwirken beider Momente
c) Am einfachsten durch Idiosynkrasie, die dann beim Meerschweinchen seltener vorhanden ist als beim Menschen.

## Schrifttum.


Bieberstein, Beitrag zur passiven Uebertragung der Ursolempfindlichkeit gegen chemisch definierte Stoffe. Ztschr. f. Immunitätsforschung, 1926, 48, S. 297.

Biedl und Kraus, Die Kriterien des anaphylaktischen Schocks, ebenda 1903, Bd. 15, S. 468.

Bruck, Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Arzneiexantheme, Berl. Klin. Wchschr. 1920. S. 517.

Bock, Gibt es eine Ursolanaphylaxie? Münch. Med. Wchschr. 1929, Bd. 76, S. 915.

Buschke u. Ollendorf, Ueber Ursolekzem. Kl. Wchschr. 1925, Jg. 4 S. 116.

v. Criegern, Ueber eine gewerbliche Vergiftung beobachtet bei der Rauchwarenzurichtung mit p. Phenylendiamin-Farbstoffen, die unter dem klinischen Bilde des Bronchialasthmas verläuft. Verhd. d. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1902.

Curschmann, Klinisches und Experimentelles über das Bronchialasthma der Fellfärber. Münch. Med. Wchschr. 1921, Bd. 68 S. 195.

Doerr, Allergie und Anaphylaxie: in „Handb. d. pathogenen Mikroorganismen" 1929, 1, 2, S. 759, herausgegeben von Kolle, Kraus, Uhlenhut.

Erdmann und Vahlen, Ueber die Wirkung des p. Phenylendiamins und Chinondimins. Arch. f. exp. Pathologie und Pharm. 1905, Bd. 53, S. 401.

Genkin u. Owtschinski, Zur Frage der Pathogenese des sogen. Ursolasthmas. Münch. Med. Wchschr. 1929, Jg. 76 S. 916.

Gerdon, Beobachtungen über das anaphylaktische Bronchialasthma infolge von p. Phenylendiamin Farbstoffen. Ztrbl. f. Gew. Hyg. Jg. 8 1920, S. 183.

Hansen, Zur Frage der Asthmaätiologie und der Allergie überhaupt. Md. Klin. 1929, Jg. 25. S. 97.

Kobert, Lehrb. der Intoxikationen. Stuttgart 1906, S. 657.

Manoiloff, Idiosynkrasie gegen Brom und Chininsalze. Ztschr. f. Immunitätsforschung, 1911. Bd. 29. S. 425.

Mehl, Experimentelle Untersuchungen über die Calziumbehandlung des Ursolasthmas. Ztrbl. f. Gew. Hyg. 1921, 9. Jg. S. 98.

Mayer, R. L. u. Förster, M., Ursolschäden in der Rauchwarenindustrie. Ztrbl. f. Gew. Hyg. 1929, 17. Jg. S. 171.

Mayer, R. L., Ueber Gruppenüberempfindlichkeit, ebenda 1928, 15. Jg. S. 299.

Mayer, R. L., Ueber Hautüberempfindlichkeit gegen Körper von Chinonstruktur. Klin. Wchschr. 1928, 7. Jg. S. 1858.

Meißner, Ueber p. Phenylendiamin. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1918, Bd. 84, Heft 4/5.

Prausnitz und Küster, Studien über die Ueberempfindlichkeit. Ztrbl. f. Bakteriologie, 1921 Bd. 86 S. 160.

Puppe, Ueber Paraphenylendiamin. Vtjschr. f. gerichtl. Med. 1896 Bd. 12 S. 116.

Schmitt, W., Erörterungen über die Gesundheitsverhältnisse in den Leipziger Pelzzurichtereien mit besonderer Berücksichtigung der Ursolschäden. Oefftl. Gesundheitspflege 1920 Bd. 5, S. 289.

Stäubli, Beobachtungen über Arsenüberempfindlichkeit. Dtsch. Med. Wchschr. 1914, Bd. 40 S. 2452.

Straube, Zur Frage der allergischen Natur des Ursolasthmas. Münch. med. Wchschr. 1932, 79. Jg.

Sulzberger, Regional Seasonal, Dietary and other Influences accouncing for Variations and Fluctuations. Archives of Dermatology and Syphil. 1931, Bd. 24. S. 537.

White, R., The causes of Dermatosis. Journal of State medicine, 1924, Bd. 32 S. 216.

## Lebenslauf.

Ich, Friedgund J e s k e wurde als Tochter des Fabrikbesitzers Hans J e s k e und seiner verstorbenen Ehefrau geb. de le Roi am 25. IV. 1909 in Briesen (Mark) geboren.

1927 verließ ich das Reformrealgymnasium zu Frankfurt an der Oder mit dem Abiturientenzeugnis. Von da an studierte ich ununterbrochen an den Universitäten München, Rostock, Innsbruck, Berlin Rostock.

Das medizinische Vorexamen bestand ich zu Rostock am 26. Juli 1929. Mitte Dezember dieses Jahres werde ich die medizinische Staatsprüfung abgelegt haben.